Münster i/W. 1934. N 241 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. H. Freund

Ueber den Einfluss von Thyroxin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster / Westfalen

vorgelegt von
Heinz Dickel, Zahnarzt
aus Dortmund

1933

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0052

Abkürzungen in den Tabellen:

F — Frosch

H — Hund

K — Kaninchen

M — Meerschweinchen

Ueber den Einfluß von Thyroxin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe.

Die Angaben in der Literatur über den Einfluß des Thyroxins auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe lauten widersprechend. Die Frage, ob das Thyroxin die Oxydationsvorgänge überlebender Zellen unmittelbar steigert, ist noch nicht geklärt. Ellinger[1]) untersuchte die Wirkung von Schilddrüsensubstanzen auf den Sauerstoffverbrauch von Gänseerythrocyten mit der Warburg'schen Methode und fand eine Steigerung der Oxydation der Blutzellen durch die Schilddrüsenpräparate nur in dem Maße, als sie von den Zellen als Brennstoffe verwendet werden. Eine spezifische Hormonwirkung vermißte er in seinen Versuchen. Fleischmann[2]) fand auch mit Thyroxin keine Steigerung. Eine Reihe von Arbeiten (Anselmino[3]), Eichler[4]), Schloßmann[5]) und Horn[6]) sind an Gänseerythrocyten angestellt worden. Alle Autoren stimmen darin überein, daß Thyroxin den Sauerstoffverbrauch nicht steigert, sofern nicht, wie in den Versuchen Ellingers entsprechend dem Brennstoffgehalt ein vermehrter Sauerstoffverbrauch auftritt. Aus einer Mitteilung von Grafe[7]) geht hervor, daß der Sauerstoffverbrauch der Leberzellen von Meerschweinchen nach Zusatz von Thyroxin nicht erhöht ist. Bei späteren Untersuchungen in der Grafeschen Klinik fanden Reinwein und Singer[8]) eine geringe, aber deutliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches überlebender Leberzellen durch Thyroxin und zwar zwischen einer Konzentration von 1.10^{-8} bis 1.10^{-11}, während bei höheren Konzentrationen von über 1.10^{-5} eine Hemmung auftrat. In einer späteren Arbeit untersuchten Paasch

---

[1]) Ph. Ellinger: Z. f. physiol. Chem. 119, 11, 1922
[2]) Fleischmann: ebenda 187, 324, 1927.
[3]) Anselmino: Biochem. Z. 205, 481, 1929.
[4]) Eichler: ebenda 205, 481, 1929.
[5]) Schloßmann: Biochem. Z. 205, 481, 1929.
[6]) Z. Horn: Biochem. Z. 226, 308, 1930.
[7]) Grafe: D. med. Wo. 16, 1925.
[8]) Reinwein u. Singer: Biochem. Z. 197, 153, 1928

und Reinwein[9]) erneut die Frage der oxydationssteigernden Wirkung des Thyroxins an überlebendem Rattenzwerchfell. Es ergab sich keine Steigerung der Sauerstoffaufnahme „durch Zusatz selbst großer Mengen von Thyroxin." Nach ihrer Ansicht kommt die Stoffwechselsteigerung des Gesamtorganismus nicht durch die Einwirkung von Thyroxin auf die Zelle selbst zustande. Sie schließen sich der Annahme von Abderhalden und Wertheimer[10]) an, daß das Thyroxin seine Wirkung über das sympathische Nervensystem ausübt. Nach einer Hypothese von Haffner[11]) ist die Steigerung des Sauerstoffverbrauches nicht die primäre Wirkung des Thyroxins. Das Thyroxin soll vielmehr in die anaeroben Spaltungsvorgänge des Gewebes eingreifen, die erst das Material für die eigentlichen Oxydationen liefern. In die gleiche Richtung weisen Versuche von Freund[12]) und König.[13]) Die Oxydationssteigerung wäre demnach lediglich die Folge einer verstärkten Bereitstellung von Brennstoffen in den Zellen.

Mit anderer Versuchsanordnung ist die Wirkung des Thyroxins auf den Zellstoffwechsel Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Adler und Lipschitz[14]) stellten mit ihrer Dinitrobenzolmethode eine Steigerung der „Nitroatmung" von fein verteilter Froschmuskulatur fest. Neuschloß,[15]) der mit derselben Methode arbeitete, fand ein gleiches Verhalten des Lebergewebes. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch Ahlgren[16]) mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode. Nach seinen Versuchen wird durch Thyroxin die Entfärbungszeit des Methylenblaus verkürzt, das Dehydrierungsvermögen des Gewebes also gesteigert. Die optimale Förderung liegt in den Ahlgren' schen Versuchen bei Verwendung von Froschmuskulatur bei einer Thyroxinkonzentration von etwa 1.10^{-14}. Die Steigerung beträgt ungefähr 25 %, maximal bis zu 80 %. Noch bei einer Verdünnung von 1.10^{-17} trat eine deutliche Beschleunigungswirkung auf; in einem Versuch selbst bei 1.10^{-18}. Zwischen 1.10^{-10} und 1.10^{-9} schlägt die Förderung in eine Hemmung um. Auch an der Skelettmuskulatur und der Leber von Kaninchen, sowie des

[9]) Paasch u. Reinwein: ebenda 211, 468, 1929.
[10]) Abderhalden u. Wertheimer: Pflügers Archiv f. d. g. Physiol. 216, 697, 1927.
[11]) Haffner: Klin. Wo. 1927, S. 1932.
[12]) Freund, H.: Kongreß f. innere Med. 1929.
[13]) König: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 34, 1/2.
[14]) Adler u. Lipschitz: ebenda 95, 181, 1922.
[15]) Neuschloß: Klin. Wo. 3, 57, 1924.
[16]) Ahlgren: Skand. Arch. f. physiol. Chem. 47, 1925, Suppl.

Herzens und der Niere von Meerschweinchen konnte Ahlgren die Wirkung des Schilddrüsenhormons nachweisen. An der Muskulatur von normalen Kaninchenmuskeln wurde die Steigerung des Dehydrierungsvermögens durch Thyroxin vermißt, dagegen wurde die Entfärbung des Methylenblaus in der thyreopriven Muskulatur durch Thyroxin beschleunigt. Die Dehydrierung der Bernsteinsäure wird nach seinen Versuchen nicht beeinflußt.

Die mit der Methylenblaumethode und dem Dinitrobenzolverfahren erzielten Ergebnisse können nicht ohne weiteres auf biologische Oxydationsvorgänge übertragen werden, da die Dehydrierungsvorgänge und die sauerstoffverbrauchenden Vorgänge nach den Erfahrungen des hiesigen Institutes durchaus nicht parallel zu verlaufen brauchen. (Vergleiche hierzu u. a. Behnecke.[17]) Eine Steigerung der biologischen Oxydationsvorgänge kann erst dann als bewiesen gelten, wenn die Sauerstoffaufnahme gesteigert ist, nicht aber, wenn die Dehydrierungsvorgänge beschleunigt verlaufen.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe mit der Warburg'schen Apparatur unter der Einwirkung von verschiedenen Thyroxinkonzentrationen zu prüfen. Untersucht wurde Thyroxin Roche. Die Thyroxinkonzentrationen in den Versuchsansätzen sind in den Tabellen angegeben. Für die Versuche wurden jeweils 0,5 g Gewebe verwendet. Als Suspensionsflüssigkeit diente Phosphatpufferlösung, pH = 7,36, m/30. Die Konzentration der Zusätze: Glukose, Glykogen, Natriumlaktat, bernsteinsaures Na, glyzerinphosphorsaures Na und hexosediphosphorsaures Natrium betrug in allen Fällen 0,2%. Die aufgenommenen Sauerstoffmengen beziehen sich auf 1 g Gewebe und 1 Std. Versuchsdauer. Die Thermostatentemperatur betrug 30° C. Die Sauerstoffwerte sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen.

Versuchsserie 1.

Es wurde zunächst der Einfluß von Thyroxin auf die Sauerstoffatmung von Skelettmuskelgewebe geprüft. Zur Untersuchung kam die Muskulatur von Kaninchen, Frosch und Meerschweinchen.

Wie aus den Versuchen der Tabellen 1 und 2 hervorgeht, bewirkt das Thyroxin bereits in sehr starken Verdünnungen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches. Der fördernde Einfluß

[17]) Behnecke: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 163, 594, 1931..

des Thyroxins tritt schon bei einer Verdünnung von 1.10^{-18} in Erscheinung. Die optimale Steigerung liegt einheitlich bei 5 angestellten Versuchen bei einer Verdünnung von 1.10^{-16} Thyroxin. Mit ansteigender Konzentration sinkt der Sauerstoffverbrauch rasch ab und geht von einer bestimmten Dosierung an, die bei den Geweben von verschiedenen Tieren bei einer wechselnden Konzentration liegt, in eine Hemmung des Sauerstoffverbrauches über. Der Indifferenzpunkt, d. h. die Konzentration bei der keine Einwirkung feststellbar ist, liegt bei 1.10^{-15} bis 1.10^{-10}. Die Optima der Thyroxinwirkung liegen bei annähernd denselben Konzentrationen, wie sie auch A h l g r e n mit der Methylenblaumethode feststellte. Auch die Atmungsverzögerung tritt in demselben Konzentrationsbereich auf, wie sie A h l g r e n für die normale Muskulatur des Kaninchens beschreibt.

Tabelle 1

Muskel, ohne Zusatz

Versuchsanordnung		cmm 0_2 pro g in Std.		0_2 : % v. Kontrollvers.		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollversuch		109	210	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	116	221	106	105	106
	1.10^{-16}	174	261	159	124	142
	1.10^{-14}	130	234	119	111	115
	1.10^{-12}	127	226	116	107	112
	1.10^{-10}	113	210	103	100	102
Versuchstier:		K	H	K	H	

Tabelle 2

Muskel, ohne Zusatz

Versuchsanordnung		cmm 0_2 pro g in Std.			0_2 : % v. Kontrollvers.			
		1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch		172	214	172	100	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	179	217	181	104	102	105	104
	1.10^{-16}	235	248	226	137	117	131	128
	1.10^{-15}	204	209	178	119	98	103	107
	1.10^{-14}	182	196	171	106	92	100	99
	1.10^{-13}	161	167	140	94	78	82	85
Versuchstier:		K	F	M	K	F	M	

Durch diese Versuche ist der eindeutige Nachweis erbracht worden, daß das Thyroxin unmittelbar in die Stoffwechselvorgänge eingreift. Worauf die Oxydationssteigerung zurückzuführen ist, läßt sich durch diese Versuche nicht entscheiden, da ja nach der Vorstellung von H a f f n e r durch das Thyroxin die anaerobe Phase des Stoffwechsels beschleunigt und die Steigerung der Sauerstoffaufnahme eine Folge der Vermehrung der oxydablen Spaltprodukte der Nährstoffe sein könnte.

Versuchsserie II.

Um diese Frage zu klären, mußten die Versuchsbedingungen so gewählt werden, daß die direkte Oxydation einer bestimmten Verbindung zur Untersuchung kam, ohne daß die Oxydation durch vorhergehende anaerobe Spaltungsvorgänge ermöglicht wurde. Sehr geeignet ist für diese Zwecke das System ausgewaschener Skelettmuskel + Bernsteinsäure. Ein derart vorbehandeltes Gewebe atmet nicht mehr, weil durch das Auswaschen mit Wasser die Brennstoffe entfernt sind. Die Sauerstoffzehrung setzt nach Zusatz von bernsteinsaurem Natrium kräftig ein. Die verbrauchte Sauerstoffmenge entspricht der Oxydation der Bernsteinsäure. Nebenreaktionen können nicht eintreten, weil das Substrat für die Oxydation fehlt.

Wie aus den in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellten Versuchen hervorgeht, steigert das Thyroxin die Bernsteinsäureoxydation. Die maximale Förderungswirkung tritt in vier von fünf Versuchen bei einer Konzentration von 1.10^{-16} Thyroxin ein. Lediglich in einem Falle liegt das Optimum bei 1.10^{-14}. Die Steigerungen der Sauerstoffaufnahme sind sehr erheblich, sie betragen bis über 50 % des Kontrollversuches. Die Thyroxinwirkung ist auch hier, wie in den ersten Versuchen am unausgewaschenen Skelettmuskelgewebe bereits in einer Verdünnung von 1.10^{-18} deutlich nachweisbar. In höheren Konzentrationen, die von Tier zu Tier wechseln, erfolgt eine Hemmung der Bernsteinsäureoxydation. Sie tritt in dem von uns angewandten Konzentrationsbereich jedoch nicht in allen Fällen auf.

In diesen Versuchen ist der Nachweis erbracht, daß das Thyroxin die Oxydationsvorgänge direkt beschleunigt. Die Annahme H a f f n e r' s, der sich viele Autoren angeschlossen haben, daß nämlich das Thyroxin seine Wirkung nur in der anaeroben Phase des Stoffwechsels entfaltet, besteht demnach nicht für alle Oxydationen zu Recht.

Tabelle 3

Ausgewaschener Muskel, Bernsteinsäure-Zusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.			O_2 : % v. Kontrollvers.			
		1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch		176	222	154	100	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	191	226	171	109	102	111	107
	1.10^{-16}	208	346	240	118	156	156	143
	1.10^{-14}	233	220	188	133	100	122	118
	1.10^{-12}	206	210	178	117	95	116	109
	1.10^{-10}	198	201	169	113	91	110	105
Versuchstier:		F	K	K	F	K	K	K

Tabelle 4

Ausgewaschener Muskel, Bernsteinsäure-Zusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollvers.		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollversuch		176	154	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	177	188	100	121	111
	1.10^{-16}	236	240	134	150	142
	1.10^{-15}	199	192	113	124	119
	1.10^{-14}	182	188	103	121	112
	1.10^{-13}	154	185	88	120	104
Versuchstier:		Kaninchen				

Versuchsserie III.

Wie die Bernsteinsäure so werden auch die Glyzerinphosphorsäure und die Hexosediphosphorsäure durch mit Wasser extrahiertes Muskelgewebe oxydiert. Bei diesem Vorgange wird anorganisches Phosphat frei. In welcher Weise die Oxydation vor sich geht, ist noch nicht hinreichend geklärt. Wahrscheinlich entstehen aus den beiden Phosphatestern durch anaerobe Spaltungsvorgänge unter Freiwerden von Phosphat zunächst oxydable Spaltprodukte, an denen dann die Oxydation einsetzt. Bei diesen Spaltprodukten wird es sich sicherlich nicht um Glyzerin bzw. Fruktose handeln, da diese Verbindungen nach

den Untersuchungen von Hahn und Haarmann[18]) im Gegensatz zu den Estern nicht merklich abgebaut werden.

Wie aus den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen ist, läßt sich die Thyroxinwirkung auch bei der Oxydation der beiden Phosphorsäureester nachweisen. Das Wirkungsbild entspricht genau dem in den früheren Versuchen. Optimum der Wirkung bei 1.10^{-16} Thyroxin. Indifferenzpunkt bei 1.10^{-14} bzw. 1.10^{-13} Thyroxin.

Tabelle 5

Ausgewaschener Muskel, Glyzerinphosphat-Zusatz

Versuchsanordnung		cmm 0_2 pro g in Std.		0_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollversuch		82	84	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	88	90	107	107	107
	1.10^{-16}	146	150	178	178	178
	1.10^{-15}	94	102	115	121	118
	1.10^{-14}	92	96	112	114	113
	1.10^{-13}	82	88	100	105	103
Versuchstier:		Kaninchen				

Tabelle 6

Ausgewaschener Muskel, Hexosediphosphatzusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		0_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		139	150	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	154	174	111	116	114
	1.10^{-16}	181	205	130	127	129
	1.10^{-15}	140	171	101	114	108
	1.10^{-14}	136	148	98	99	99
	1.10^{-13}	133	146	96	97	97
Versuchstier:		Kaninchen				

Der Nachweis einer direkten oxydationssteigernden Wirkung des Thyroxins läßt sich bei den Phosphatestern nicht ohne weiteres führen, da die anaerobe Bildung von oxydablen Spaltprodukten durch Thyroxin gefördert sein könnte.

[18]) A. Hahn u. W. Haarmann: Zeitschr. f. Biol. 90, 231, 1930.

Versuchsserie IV.

Bekanntlich wird die Sauerstoffatmung des Gewebes durch Zusatz von Natriumlaktat und von Glykogen gesteigert. Die Versuchsergebnisse (Tabellen 7 — 10) lassen erkennen, daß das Thyroxin den Abbau dieser Verbindungen stark anregt. Die optimale Konzentration liegt beim Laktatabbau in 7 von 8 Versuchen bei der Konzentration 1.10^{-16} Thyroxin. In einem Versuch bei 1.10^{-14}. Das trifft für die Muskulatur von Frosch, Kaninchen, Hund und Meerschweinchen zu, die auf das Thyroxin in gleicher Weise reagieren. Dasselbe gilt für die Glykogenoxydation, die nicht direkt am Glykogenmolekül selbst ansetzt, sondern an den hydrolytischen Spaltprodukten.

Tabelle 7 a

Muskel, Laktatzusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.					
		1	2	3	4	5	6
Kontrollvers.		210	206	184	176	185	247
Thyroxin	1.10^{-18}	211	214	191	174	197	244
	1.10^{-16}	258	251	240	192	229	295
	1.10^{-14}	226	232	199	206	209	253
	1.10^{-12}	217	216	187	184	200	241
	1.10^{-10}	215	211	167	174	171	236
Versuchstier:		Frosch			Kaninchen		Hund

Tabelle 7 b

Muskel, Laktatzusatz

Versuchsanordnung		O_2 : % v. Kontrollversuch						
		1	2	3	4	5	6	Mittel
Thyroxin	1.10^{-18}	100	104	104	99	106	99	102
	1.10^{-16}	123	122	130	109	124	120	121
	1.10^{-14}	108	113	108	117	113	103	110
	1.10^{-12}	103	105	102	105	108	98	104
	1.10^{-10}	102	102	91	99	93	96	97
Versuchstier:		Frosch			Kaninchen		Hund	

Tabelle 8

Muskel, Laktatzusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		184	229	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	204	234	111	112	112
	1.10^{-16}	255	288	139	126	133
	1.10^{-15}	219	253	119	110	115
	1.10^{-14}	217	244	118	106	112
	1.10^{-13}	195	195	106	85	95
Versuchstier:		F	M	F	M	

Tabelle 9

Muskel, Glykogen-Zusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.			O_2 : % v. Kontrollversuch			
		1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollvers.		188	158	297	100	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	191	181	300	101	114	101	105
	1.10^{-16}	226	257	373	120	162	126	136
	1.10^{-14}	203	182	292	108	121	98	109
	1.10^{-12}	200	167	287	106	105	97	103
	1.10^{-10}	197	153	270	104	97	91	97
Versuchstier:		F	K	H	F	K	H	

Tabelle 10

Muskel, Glykogen-Zusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		168	161	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	174	168	104	104	104
	1.10^{-16}	212	219	126	130	128
	1.10^{-15}	171	185	102	115	109
	1.10^{-14}	158	182	94	113	104
	1.10^{-13}	142	136	85	85	85
Versuchstier:		F	M	F	M	

Versuchsserie V.

Während in den bisher besprochenen Versuchen die optimal fördernde Konzentration des Thyroxins fast einheitlich bei einer Verdünnung von 1.10^{-16} lag, trifft dies für die Atmung von Lebergewebe nur in etwa der Hälfte der Fälle zu, wie aus den Tabellen 11 und 12 hervorgeht. Die stärkste Steigerung der Sauerstoffzehrung beobachten wir in drei von fünf Versuchen bei 1.10^{-16} und in je einem Versuch bei 1.10^{-14} bzw. 1.10^{-15}. Gerade bei Kaninchenleber scheinen höhere Thyroxinkonzentrationen notwendig zu sein, um die stärkste Steigerung des Sauerstoffverbrauches hervorzurufen.

Tabelle 11

Leber, ohne Zusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.			O_2 : % v. Kontrollversuch			
		1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollvers.		202	120	237	100	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	197	122	244	98	101	103	101
	1.10^{-16}	204	173	299	101	144	126	124
	1.10^{-14}	247	122	247	122	101	104	109
	1.10^{-12}	189	109	241	94	91	102	96
	1.10^{-10}	184	106	208	91	88	88	89
Versuchstier:		K	H	H	K	H	H	

Tabelle 12

Leber, ohne Zusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		154	131	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	158	138	103	105	104
	1.10^{-16}	167	163	109	125	117
	1.10^{-15}	222	129	145	98	122
	1.10^{-14}	164	126	107	96	102
	1.10^{-13}	140	120	91	92	92
Versuchstier:		K	M	K	M	

Versuchsserie VI.

Das gleiche Verhalten läßt sich auch bei der Glukoseoxydation durch Herzmuskulatur des Kaninchens nachweisen. Auch hier liegt das Optimum der Wirkung nicht bei 1.10^{-16} Thyroxin, sondern bei 1.10^{-15} bzw. 1.10^{-14}.

Die Glukoseoxydation durch Hirngewebe, die bekanntlich ohne Phosphatbeteiligung stattfindet, zeigt dieselbe Konzentrationsempfindlichkeit dem Thyroxin gegenüber wie im allgemeinen die Atmung von Skelettmuskelgewebe.

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 13 — 15 ersichtlich.

Tabelle 13

Herz, Glukosezusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		161	168	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	167	175	104	104	104
	1.10^{-16}	173	219	107	130	119
	1.10^{-14}	181	164	113	98	106
	1.10^{-12}	161	161	100	96	98
	1.10^{-10}	156	153	97	91	94
Versuchstier:		K	H	K	H	

Tabelle 14

Herz, Glukosezusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		170	182	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-17}	176	186	104	102	103
	1.10^{-16}	192	200	113	110	112
	1.10^{-15}	228	232	134	178	131
	1.10^{-14}	186	200	109	110	110
	1.10^{-13}	176	186	104	102	103
Versuchstier:		Kaninchen				

Tabelle 15

Hirn, Glukosezusatz

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.			O_2 : % v. Kontrollversuch			
		1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollvers.		255	237	120	100	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	267	244	122	105	103	101	103
	1.10^{-16}	321	299	173	126	126	143	132
	1.10^{-14}	254	247	122	100	104	101	102
	1.10^{-12}	251	241	109	99	102	91	97
	1.10^{-10}	250	208	106	98	88	80	91
Versuchstier:		K	H	H	K	H	H	

Versuchsserie VII.

In den Versuchen hat sich gezeigt, daß das Optimum der Thyroxinwirkung bei den verschiedenen untersuchten Fermentsystemen nicht einheitlich bei der Thyroxinkonzentration 1.10^{-16} liegt, sondern bei den einzelnen Systemen gewissen Schwankungen unterworfen ist. Um Einblicke in die Reaktionsweise der Fermentsysteme zu erhalten, war es notwendig, die Versuche an den Organen desselben Tieres durchzuführen. Um das Gewebe möglichst frisch zu erhalten, wurden die Organe im Kühlschrank auf Eis aufbewahrt. Schon A h l g r e n hatte beobachtet, daß die Beeinflußbarkeit der Muskelatmung durch Thyroxin nicht wie die durch Insulin bei zweistündiger Aufbewahrung nach dem Tode des Tieres aufgehoben ist.

In den Tabellen 16 — 20 sind die Versuchsergebnisse wiedergegeben. Zu den Versuchen wurden die Organe von Meerschweinchen, Kaninchen und Hund benutzt. Bei den untersuchten Organen von Kaninchen liegt das Optimum der Förderungswirkung beim Skelettmuskel und Hirn bei 1.10^{-16} Thyroxin. Herz und Leber benötigen höhere Thyroxinkonzentrationen, 1.10^{-15} bzw. 1.10^{-14}. Bei Meerschweinchen und Hund wirkt die Konzentration von 1.10^{-16} einheitlich maximal fördernd. Daß die Thyroxinwirkung auch nach eintägigem Lagern des Gewebes erhalten geblieben ist, geht aus den Versuchen der Tabelle 20 hervor. Die Muskelatmung ohne weiteren Zusatz von Brennstoffen ist durch ein eintägiges Lagern des Gewebes auf einen kleinen Bruchteil der ursprünglichen Atmung zurückgegangen.

Tabelle 16 a.

Kaninchen

Organ Zusatz	cmm O_2 pro g in Std.					
	Kontrolle	10^{-17}	10^{-16}	10^{-15}	10^{-14}	10^{-13}
Muskel ohne Zusatz	172	179	235	204	182	161
Muskel Bernsteinsäure	176	177	236	199	182	154
Muskel Hexosediphosphorsäure	139	154	181	140	136	133
Muskel Glyzerinphosphorsäure	84	90	150	102	96	88
Herz Glukose	176	181	196	230	193	181
Leber ohne Zusatz	154	158	167	222	164	140

Tabelle 16 b

Kaninchen.

Organ Zusatz	O_2 : % v. Kontrollversuch				
	10^{-17}	10^{-16}	10^{-15}	10^{-14}	10^{-13}
Muskel ohne Zusatz	104	137	119	106	94
Muskel Bernsteinsäure	100	134	113	103	88
Muskel Hexosediphosphorsäure	111	130	101	98	94
Muskel Glyzerinphosphorsäure	107	178	121	114	105
Herz Glukose	103	111	131	110	103
Leber ohne Zusatz	103	109	145	107	91

Tabelle 17a

Kaninchen

Organ / Zusatz	cmm O_2 pro g in Std.					
	Kontrolle	10^{-18}	10^{-16}	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}
Muskel ohne Zusatz	109	116	174	130	127	113
Muskel Laktat	185	197	229	209	200	171
Muskel Glykogen	158	181	257	182	167	153
Muskel Bernsteinsäure	222	226	346	220	210	201
Leber ohne Zusatz	202	197	204	247	189	184
Herz Glukose	161	167	173	181	161	156
Hirn Glukose	255	267	321	254	251	250

Tabelle 17 b

Kaninchen

Organ / Zusatz	0_2 : % v. Kontrollversuch				
	10^{-18}	10^{-16}	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}
Muskel ohne Zusatz	106	159	119	116	103
Muskel Laktat	106	124	113	108	93
Muskel Glykogen	114	162	121	105	97
Muskel Bernsteinsäure	102	156	100	95	91
Leber ohne Zusatz	98	101	122	94	91
Herz Glukose	104	107	113	100	97
Hirn Glukose	105	126	100	99	98

Tabelle 18a

Meerschweinchen

Organ Zusatz	cmm O_2 pro g in Std.					
	Kontrolle	10^{-17}	10^{-16}	10^{-15}	10^{-14}	10^{-13}
Muskel ohne Zusatz	172	181	226	178	171	140
Muskel Laktat	229	234	288	253	244	195
Muskel Glykogen	161	168	219	185	182	136
Leber ohne Zusatz	131	138	163	129	126	120

Tabelle 18b

Meerschweinchen

Organ Zusatz	0_2 : % v. Kontrollversuch				
	10^{-17}	10^{-16}	10^{-15}	10^{-14}	10^{-13}
Muskel ohne Zusatz	104	137	119	106	94
Muskel Laktat	112	126	110	106	85
Muskel Glykogen	104	128	109	104	85
Leber ohne Zusatz	105	125	98	96	92

Durch Zusatz von Laktat ist die Höhe der ursprünglichen Atmung wiederhergestellt worden. Die Thyroxinwirkung ist nicht abgeschwächt. Das Optimum liegt hier bei einer Konzentration von 1.10^{-14} Thyroxin.

Tabelle 19a

Hund

Organ Zusatz	cmm O_2 pro g in Std.					
	Kontrolle	10^{-18}	10^{-16}	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}
Muskel ohne Zusatz	210	221	261	234	226	210
Muskel Laktat	247	244	295	253	241	236
Muskel Glykogen	297	300	373	292	287	270
Herz Glukose	168	175	219	164	161	153
Leber ohne Zusatz	237	244	299	247	241	208
Hirn Glukose	120	122	173	122	109	106

Tabelle 19b

Hund

Organ Zusatz	0_2 : % v. Kontrollversuch				
	10^{-18}	10^{-16}	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}
Muskel ohne Zusatz	105	124	111	107	100
Muskel Laktat	99	120	103	98	96
Muskel Glykogen	101	126	98	97	91
Herz Glukose	104	130	98	96	91
Leber ohne Zusatz	103	126	104	102	88
Hirn Glukose	102	144	102	91	88

Tabelle 20 a

Kaninchen

Organ Zusatz	cmm O_2 pro g in Std.					
	Kontrolle	10^{-18}	10^{-16}	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}
Muskel (frisch) Laktat	176	174	192	206	184	174
Muskel, 1 Tag alt ohne Zusatz	22	27	27	33	22	20
Muskel, 1 Tag alt Laktat	168	168	188	206	183	174

Tabelle 20 b

Kaninchen

Organ Zusatz	0_2 : % v. Kontrollversuch				
	10^{-18}	10^{-16}	10^{-14}	10^{-12}	10^{-10}
Muskel, frisch Laktat	99	109	117	105	99
Muskel, 1 Tag alt ohne Zusatz	123	123	150	100	91
Muskel, 1 Tag alt Laktat	100	112	123	109	104

Versuchsserie VIII.

Um eine Wirkungskurve des Thyroxins aufzustellen, war es erforderlich, ein Gewebe als Untersuchungsmaterial zu verwenden, das über eine konstante fermentative Wirksamkeit auch über längere Zeit verfügt. Sehr geeignet für diese Zwecke ist ausgewaschene Skelettmuskulatur vom Kaninchen. Untersucht wurde der Abbau der Bernsteinsäure und der Hexosediphosphorsäure durch die Muskulatur ein und desselben Tieres.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 21 zu ersehen. Die Thyroxinwirkung ist bei der Oxydation der beiden Verbindungen bereits bei einer Konzentration von 1.10^{-19} gerade eben angedeutet. Die maximale Förderung liegt bei 1.10^{-16}. Bemerkenswert ist, daß der Indifferenzpunkt bei der Oxydation der

beiden Stoffe bei ganz verschieden hohen Konzentrationen liegt. Beim Abbau der Hexosediphosphorsäure setzt die Hemmung der Sauerstoffzehrung bereits bei 1.10^{-13} ein, beim Abbau der Bernsteinsäure erst bei 1.10^{-9}. Die Hemmung der Sauerstoffzehrung bei der höchsten von uns angewendeten Konzentration von 1.10^{-5} beträgt über 30 %. Diese Werte stimmen mit den von früheren Autoren angegebenen Werten für die Atmung von Gänseerythrocyten und der Atmung von Muskelgewebe überein.

Tabelle 21

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g in Std.		O_2 : % v. Kontrollversuch	
		Bernsteinsäure	Hexosediphosphat	Bernsteinsäure	Hexosediphosphat
Kontrolle		154	150	100	100
Thyroxin	1.10^{-20}	156	152	101	101
	1.10^{-19}	163	155	106	103
	1.10^{-18}	171	164	111	105
	1.10^{-17}	188	174	122	116
	1.10^{-16}	240	205	156	137
	1.10^{-15}	192	171	125	114
Kontrolle		153	150	100	100
Thyroxin	1.10^{-15}	191	171	125	114
	1.10^{-14}	188	148	123	99
	1.10^{-13}	185	146	121	97
	1.10^{-12}	178	133	116	89
	1.10^{-11}	174	126	114	84
	1.10^{-10}	164	123	107	82
Kontrolle		154	150	100	100
Thyroxin	1.10^{-10}	158	122	103	81
	1.10^{-9}	139	114	90	76
	1.10^{-8}	119	113	77	75
	1.10^{-7}	115	112	75	75
	1.10^{-6}	99	109	64	73
	1.10^{-5}	94	100	61	67

Versuchsserie IX.

In der letzten Versuchsserie soll der Einfluß des Thyroxins auf den Sauerstoffverbrauch von roten Blutkörperchen von Hund messend verfolgt werden. Zu den Versuchen diente dreimal mit isotonischer Kochsalzlösung gewaschener Blutkörperchenbrei. Die Menge, der in den Einzelversuchen verwendeten Blutkörperchen betrug 3 ccm. Der Sauerstoffverbrauch ist auf

diese Menge bezogen. Der Kontrollverbrauch enthielt außerdem einen Zusatz von 2 ccm Tyrodelösung. Die Zusatzversuche enthielten die entsprechenden Thyroxinmengen in Tyrode gelöst.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß auch die Thyroxinwirkung an der Atmungsgröße der roten Blutkörperchen nachweisbar ist. Eine Konzentration von 1.10^{-18} Thyroxin ist unwirksam. Bereits bei 1.10^{-17} setzt eine erhebliche Steigerung der Sauerstoffaufnahme ein, die bei 1.10^{-15} ihr Maximum hat. Das Thyroxin hat hier die Sauerstoffatmung um etwa 50 % vermehrt. Da wir annehmen müssen, daß Thyroxinzusatz erst dann zu einer Steigerung der Sauerstoffzehrung führt, wenn der Eigengehalt der Blutkörperchen an Thyroxin überschritten ist, so können wir aus unseren Versuchen schließen, daß die Thyroxinkonzentration im Blut bei annähernd 1.10^{-18} zu suchen ist.

Die Versuchungsergebnisse sind aus der Tabelle 22 zu ersehen.

Tabelle 22

Blut, ohne Zusatz

Versuchsanordnung		cmm 0_2 pro Std.		0_2 : % v. Kontrollversuch		
		1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.		149	149	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-18}	151	148	101	100	101
	1.10^{-17}	167	177	113	119	116
	1.10^{-16}	172	188	115	126	121
	1.10^{-15}	213	224	143	150	147
	1.10^{-14}	168	180	113	121	117
	1.10^{-13}	146	156	98	105	102
Versuchstier:		Hund				

Zusammenfassung.

Thyroxin bewirkt eine starke Steigerung des Sauerstoffverbrauches von überlebendem Gewebe in starken Verdünnungen. Die optimal steigernde Konzentration liegt im allgemeinen bei einer Verdünnung von 1.10^{-16} Thyroxin. Die Organe desselben Tieres sind oft nicht gleich thyroxinempfindlich. Das gilt besonders für die Leberatmung und Glukoseoxydation durch Herzmuskelgewebe von Kaninchen. Das Optimum der Sauerstoffaufnahme wird hier erst bei höheren Konzentrationen, nämlich bei 1.10^{-14} bzw. 1.10^{-15} Thyroxin erreicht. Alle untersuchten biologischen Oxydationsvorgänge: Muskelatmung, Leberatmung, Atmung der roten Blutkörperchen, Oxydation der Milchsäure, des Glykogens, der Glukose, der Bernsteinsäure, der Hexosediphosphorsäure und der Glyzerinphosphorsäure zeigen das gleiche Verhalten gegen Thyroxin. In höheren, von Tier zu Tier verschiedenen Konzentrationen, oft bereits bei 1.10^{-14}, geht die Steigerung der Sauerstoffaufnahme in eine Hemmung über, die bei den höchsten von uns angewandten Konzentrationen von 1.10^{-5} sehr erheblich ist. Die Thyroxinwirkung geht auch durch Lagern des Gewebes nicht verloren. Die negativen Ergebnisse der früheren Autoren werden durch unsere Erfahrungen zwanglos erklärt. Sie sind stets von dem Gedanken ausgegangen, daß eine Oxydationssteigerung umso sicherer erwartet werden dürfe, je größer die zugesetzten Konzentrationen der Schilddrüsenstoffe wären. Das trifft aber nicht zu, da in den höheren Konzentrationsbereichen das Thyroxin die Gewebsoxydationen hemmt.

Lebenslauf.

Am 16. Dezember 1908 wurde ich als Sohn des Landesamtmannes Karl Dickel zu Dortmund geboren. Am 13. Februar 1929 bestand ich die Reifeprüfung am Bismarck-Realgymnasium zu Dortmund und begann im gleichen Sommerhalbjahr das Studium der Zahnheilkunde zu Münster (Westf.). Hier legte ich im Juli 1930 die zahnärztliche Vorprüfung ab und am 15. Juli 1933 das zahnärztliche Staatsexamen.